

国内でのCOVID-19妊婦の現状

～妊婦レジストリの解析結果

(2021年9月15日付中間報告)

出口 雅士¹、山田 秀人^{1,2}

¹ 神戸大学産科婦人科、² 手稻溪仁会病院不育症センター

COVID-19妊婦レジストリ

厚生労働科学特別研究事業として、2020年9月に「新型コロナウイルス感染妊婦のレジストリ研究」を立ち上げ、2021年度以降も日本産科婦人科学会（周産期委員会）事業として新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染妊婦のレジストリを行っている。

令和2年度厚生労働科学特別研究事業「新型コロナウイルス感染症流行下における、妊婦に対する適切な支援提供体制構築のための研究」

代表者: 山田秀人

分担者: 齋藤 滋、早川 智、宮城悦子、森岡一郎、高田昌代

令和2, 3-4年度日本産科婦人科学会周産期委員会「周産期における感染に関する小委員会」

委員長: 山田秀人

委員: 齋藤 滋、早川 智、宮城悦子、川名 敬、森岡一郎、池ノ上学、小谷友美、出口雅士、長谷川潤一

COVID-19妊婦レジストリ

【目的】 妊娠に関わる新型コロナウイルス感染の実態を明らかにし、妊娠中の感染、重症化、母子感染の予防と対策に役立てる。

【方法】 厚労研究班および日産婦学会の事業として、2020年1月以降の感染妊婦のレジストリ(登録)。重症化リスク因子、妊娠への影響、母子感染の頻度、出生児の予後などを調査。

【対象者】 2020年1月1日以降に、妊娠中に新型コロナウイルスに感染したと診断された妊婦

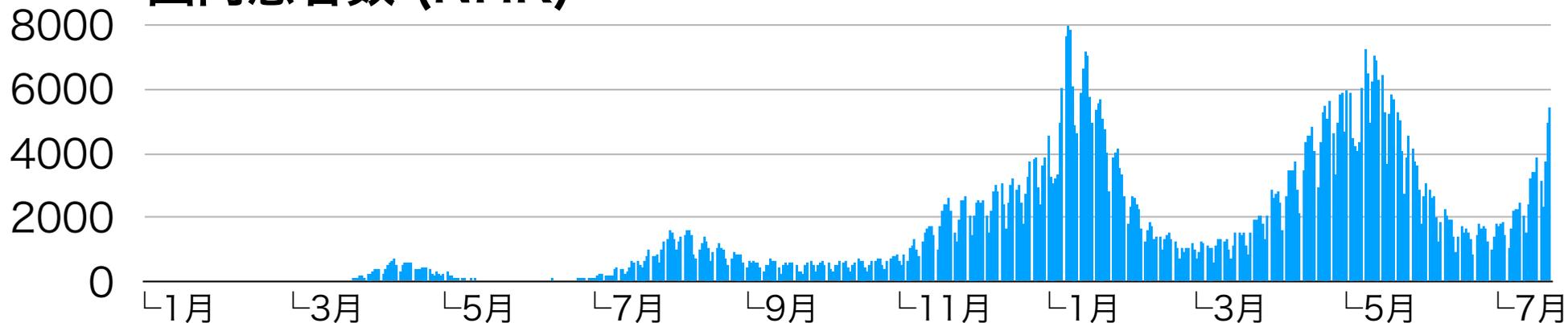
COVID-19妊婦レジストリの現状

- ◆ 2020年9月から全国の総合・地域周産期センター407施設に、さらに学会ホームページや学会誌を通じて症例の登録を依頼した。
- ◆ 2021年7月31日までに60施設でオプトアウト・倫理申請を完了し、37施設から感染妊婦180人の登録し、解析した。

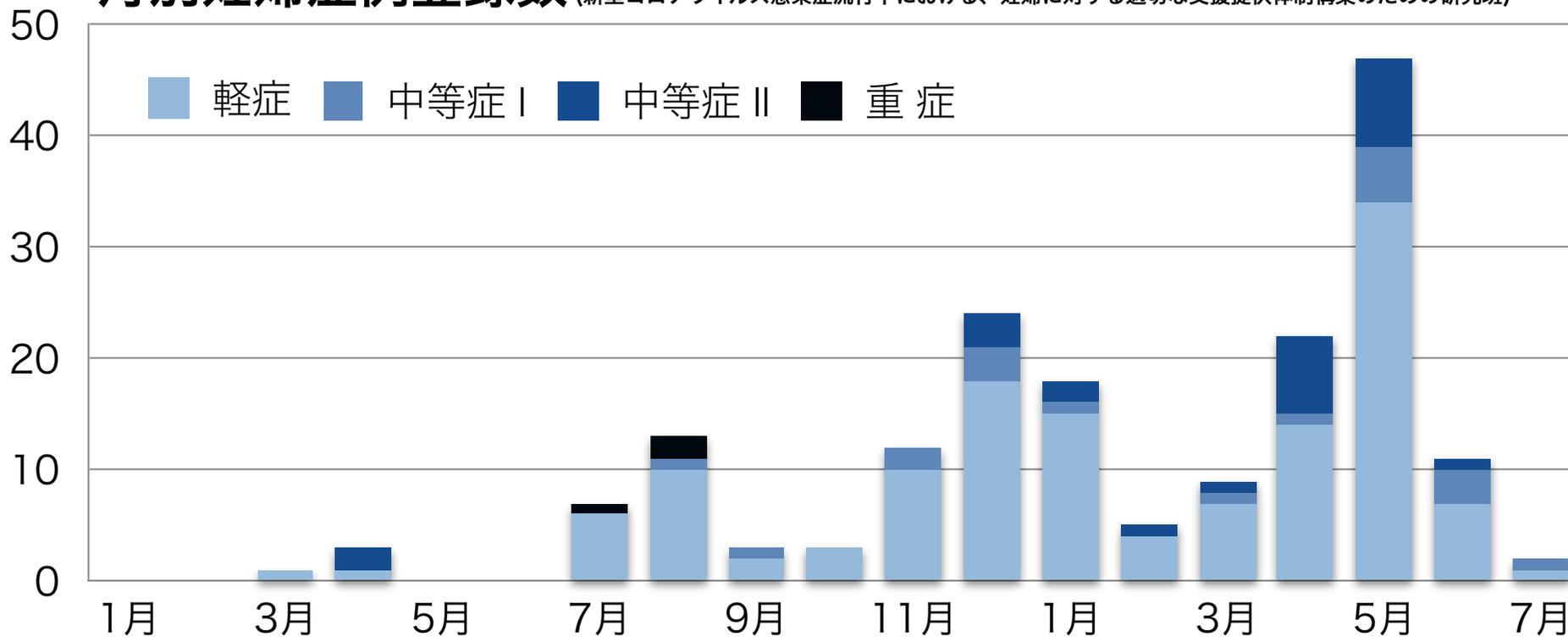
1) 登録患者の概要

COVID-19国内発生状況 (2021/8/1現在)

国内患者数 (NHK)

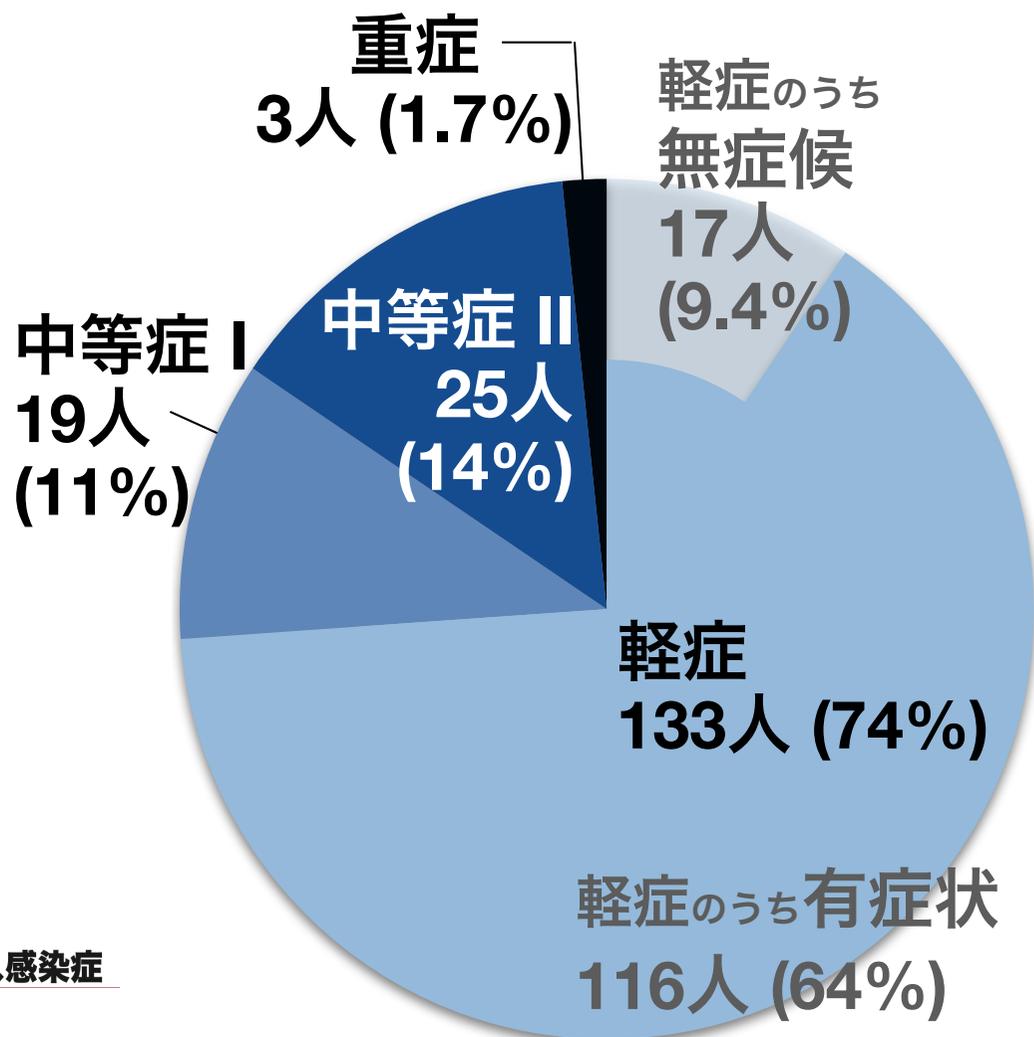


月別妊婦症例登録数 (新型コロナウイルス感染症流行下における、妊婦に対する適切な支援提供体制構築のための研究班)



COVID-19妊婦登録180人の重症度別割合

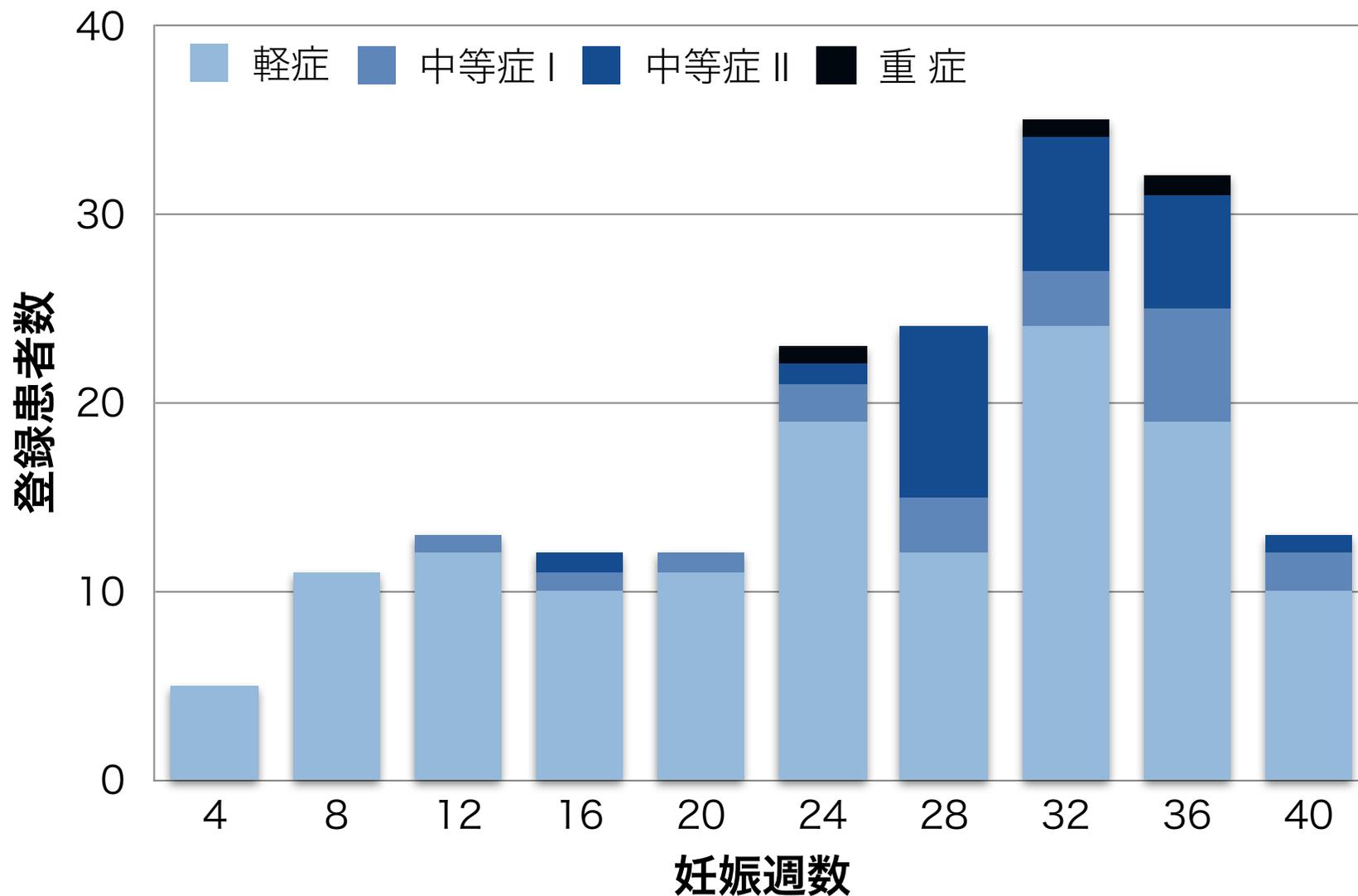
重症度	酸素飽和度	臨床状態
軽症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難, 肺炎所見
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要
重症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要



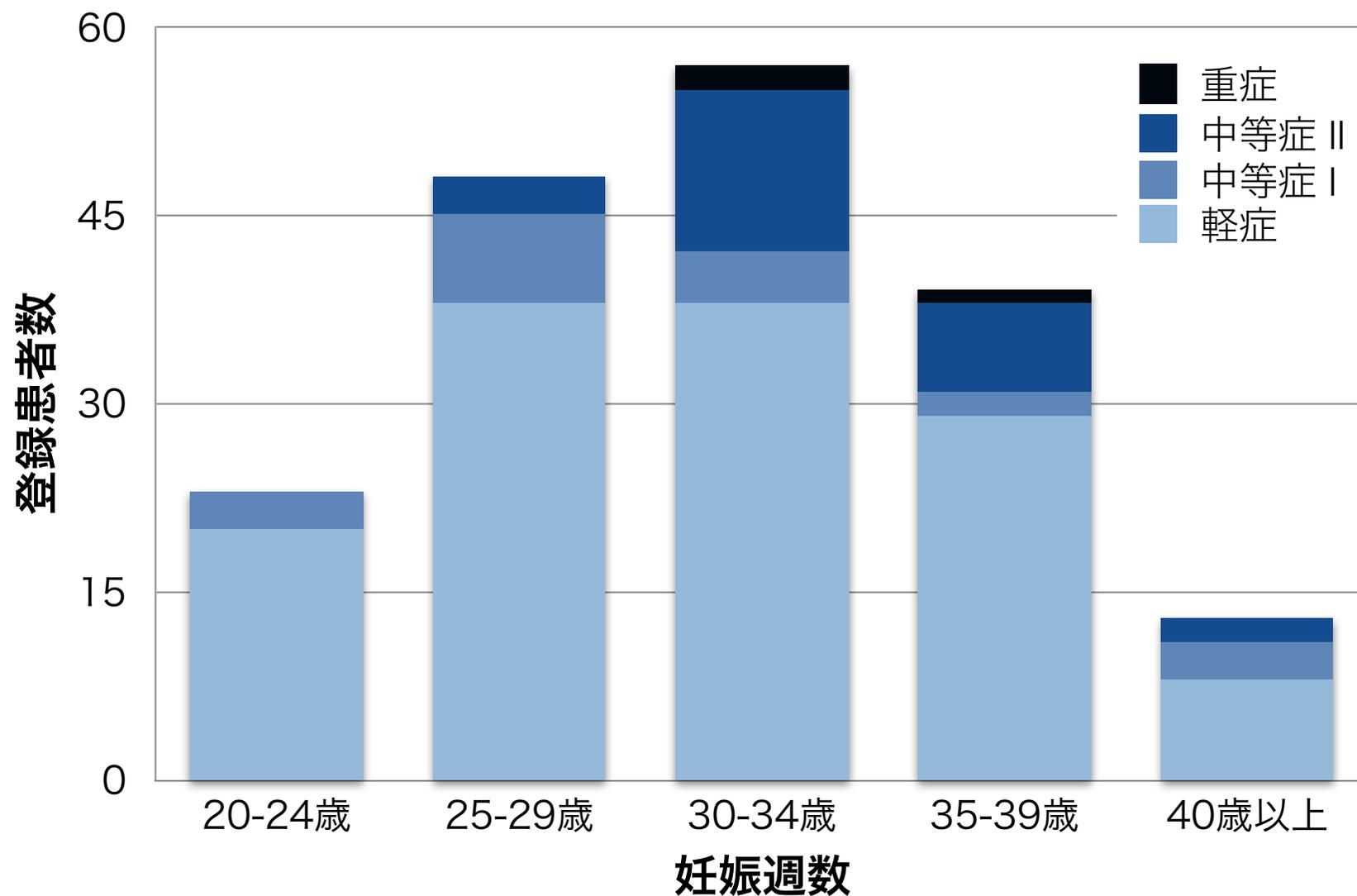
新型コロナウイルス感染症
COVID-19

診療の手引き 第5版

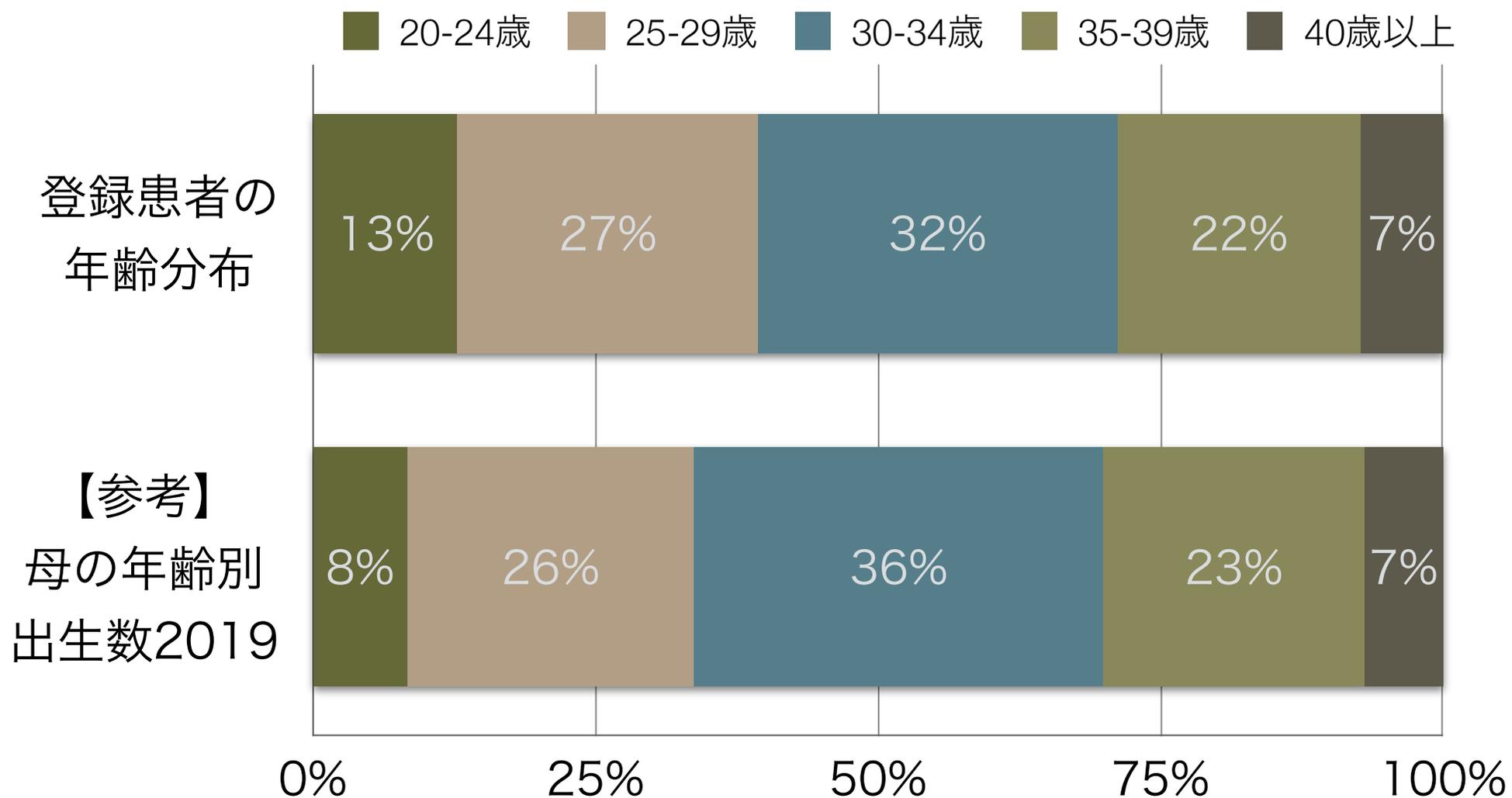
COVID-19妊婦登録180人の診断週数と重症度



COVID-19妊婦登録180人の年齢と重症度

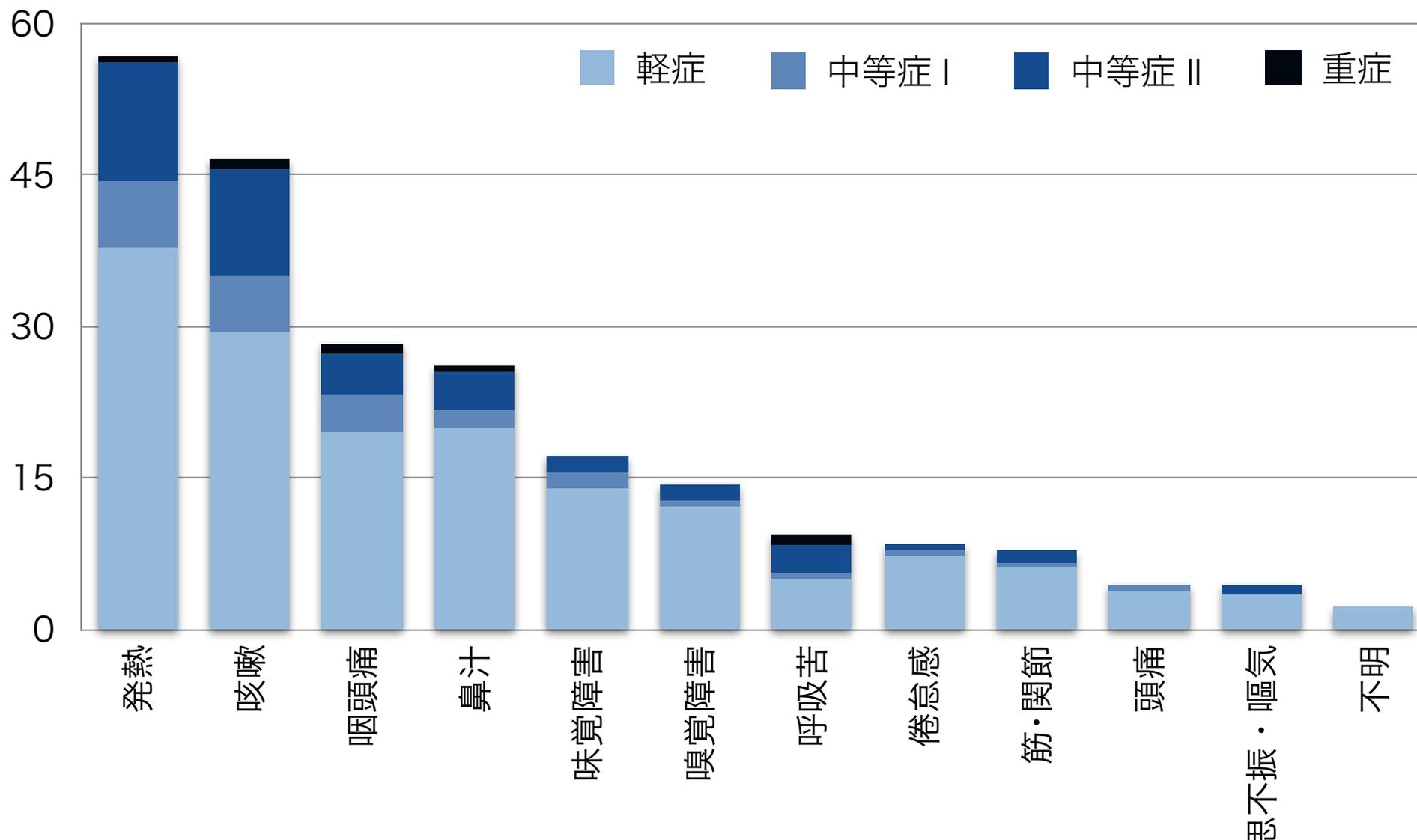


COVID-19妊婦登録180人の年齢



COVID-19妊婦180人の診断時の症状

全患者のうち
(%) [重複あり]



妊娠中のCOVID-19治療 ①

() 内は産褥期に投与開始した症例の数

治療法	軽症 n=133	中等症 I n=19	中等症 II ・重症 n=28
ロピナビルないしリトナビル	0	0	1
レムデシビル	6 (1)	4 (1)	3 (1)
シクレゾニド / ブデソニド (気道内投与)	2	0	0
ファムピラビル	0	0	0 (1)

※ 感染合併、切迫早産に対して適宜、抗生剤、子宮収縮抑制薬の投与あり

妊娠中のCOVID-19治療 ② () 内は産褥期に投与開始した症例の数

治療法	軽症 n=133	中等症 I n=19	中等症 II ・重症 n=28
未分画/低分子量ヘパリン	28 (5)	4 (2)	14 (7)
ナファモスタット	0	0	0 (2)
抗ヒトIL_6モノクローナル抗体製剤	0	0	1 (2)
ステロイド	PSL/mPSL	1	8 *
	デキサメタゾン		1 (1)
			8 * (1)

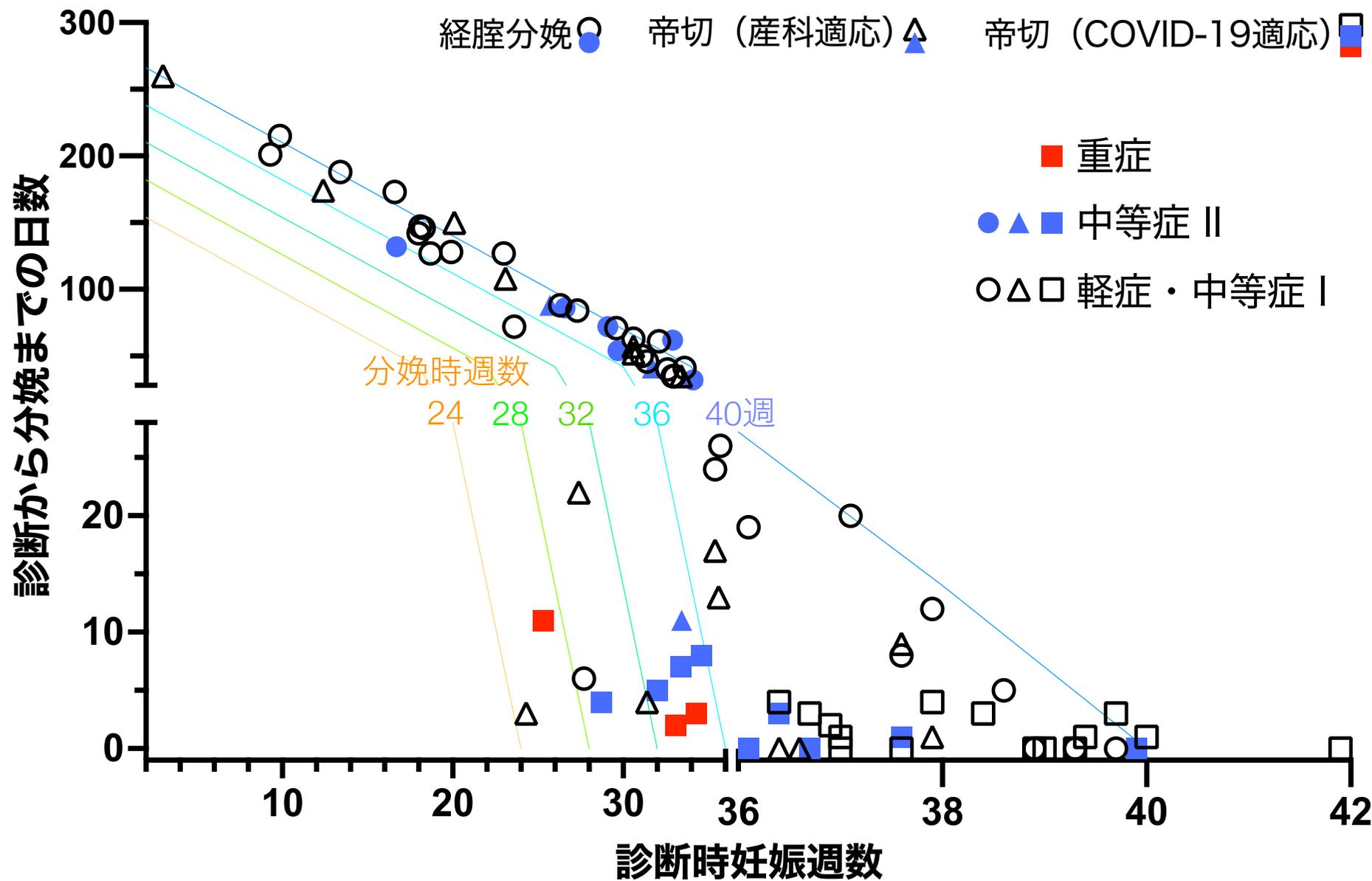
* 産後に DXS→mPSL への変更 1人、PSL→DXS への変更 1人 計2人重複

小括1) 登録患者の概要

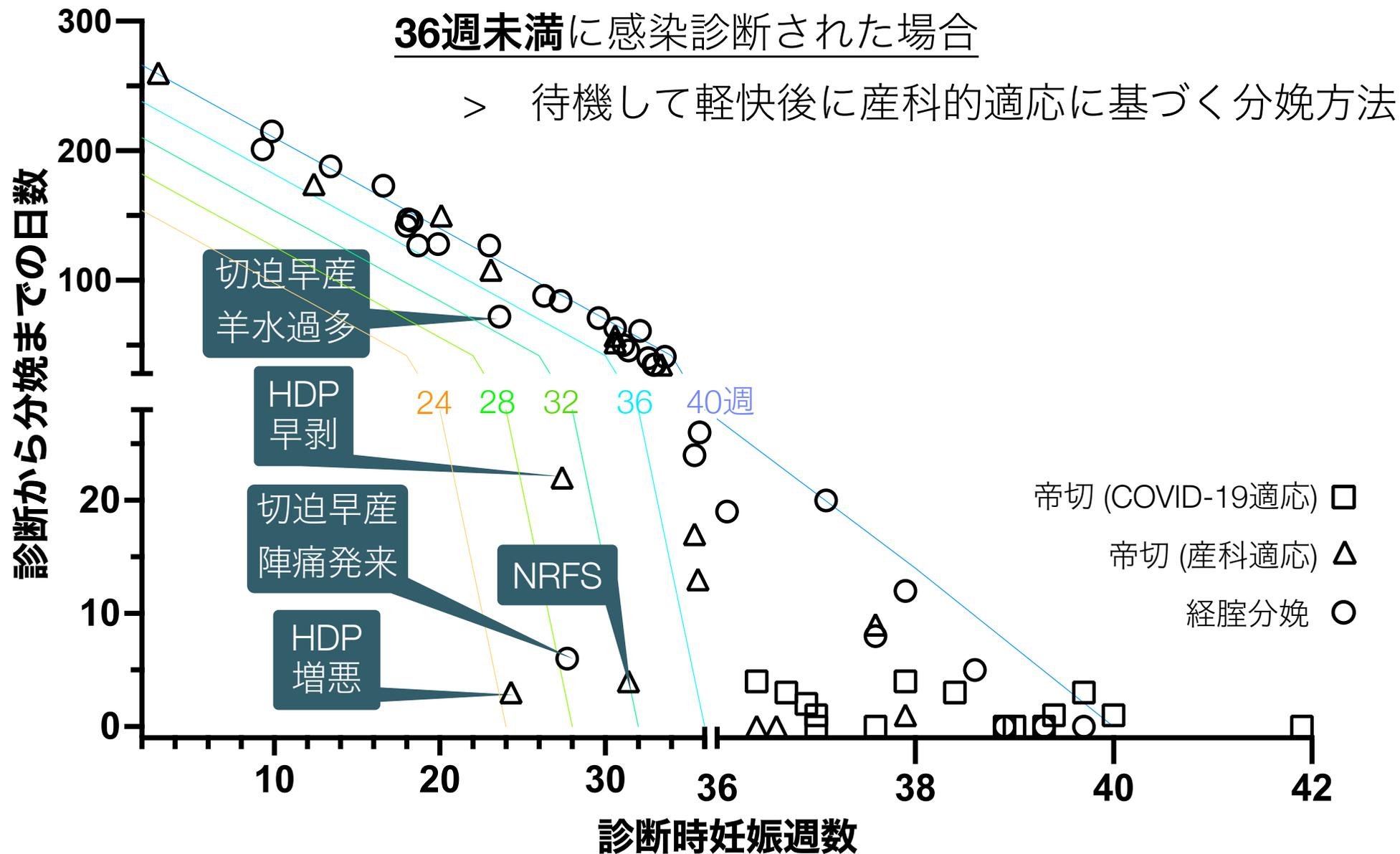
- 感染妊婦は全患者数に比例して一定程度発生
- 診断時の妊娠週数は着床直後から分娩まで幅広く分布
- 多くは軽症であるが、中等症 14%、重症 1.7%
- 妊婦の死亡例は登録されていない
- 妊娠中の治療は抗凝固+レムデシビルを軽症例から用いる施設も重症例では加えて抗ヒトIL_6モノクローナル抗体製剤やステロイドも使用

2) 分娩情報が得られた85人の 経過と分娩様式

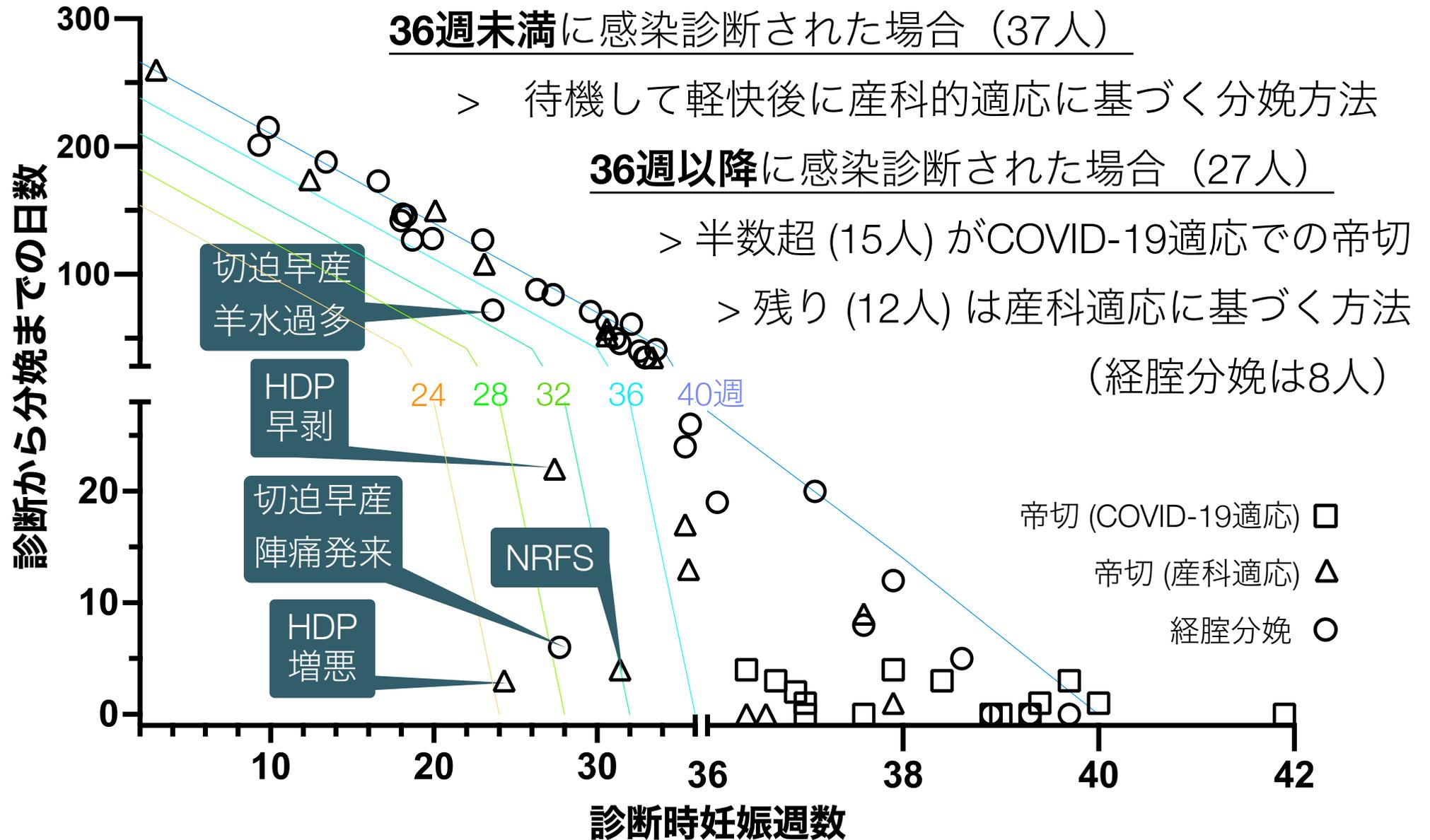
重症度別のCOVID-19診断週数と分娩週数・方法 (分娩例85人のみ)



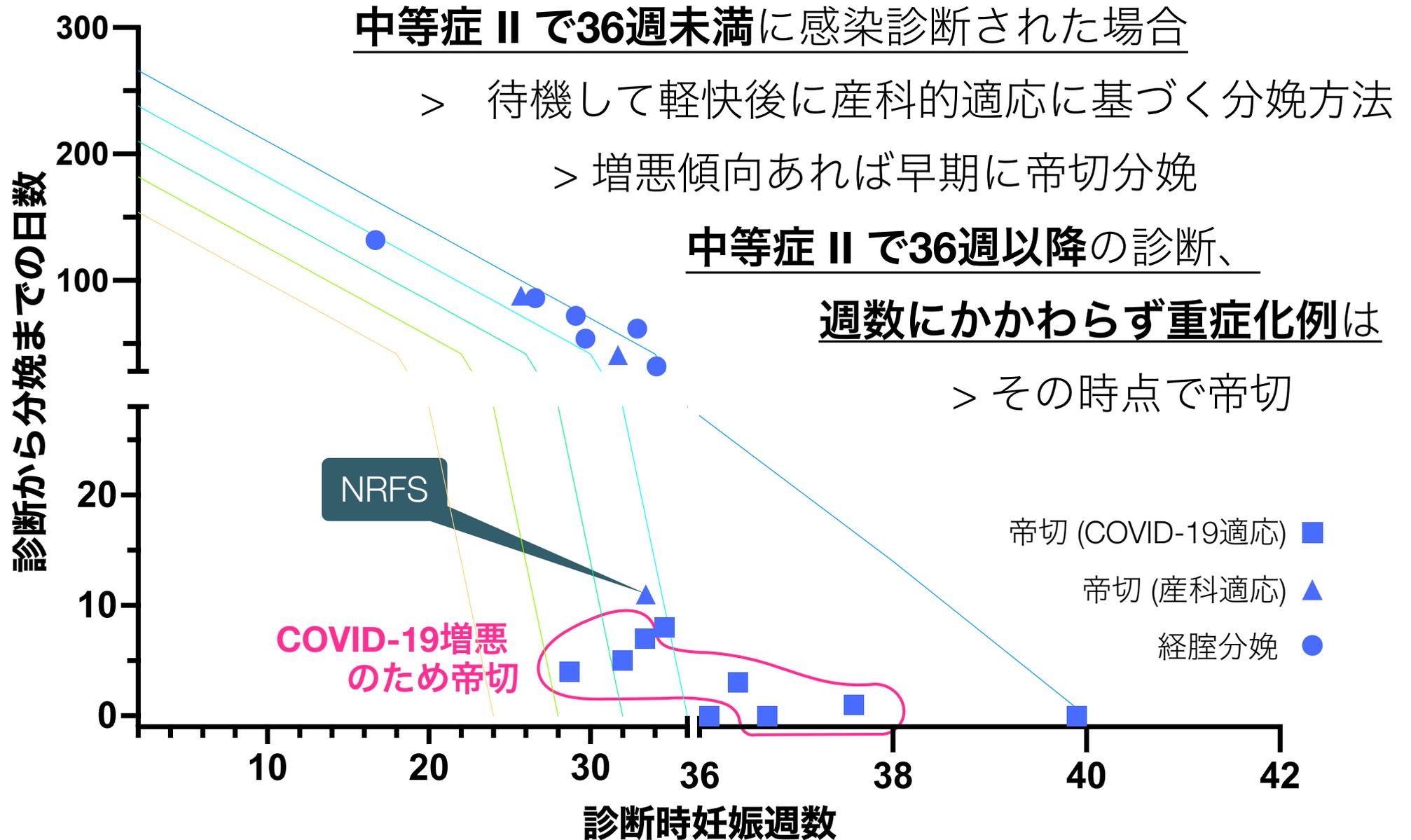
重症度別のCOVID-19診断週数と分娩週数・方法 (軽症・中等症 I の64人について)



重症度別のCOVID-19診断週数と分娩週数・方法 (軽症・中等症 I の64人について)



重症度別のCOVID-19診断週数と分娩週数・方法 (中等症Ⅱの18人について)



小括2) 分娩情報が得られた85人の経過と分娩様式

36週未満に感染診断された場合

軽症・中等症Ⅰ

- ・待機して軽快後に産科的適応に基づく分娩方法

中等症Ⅱ

- ・軽快後に産科的適応に基づく分娩方法
- ・増悪傾向あれば早期に帝切分娩

36週以降に感染診断された場合

軽症・中等症Ⅰ

- ・半分強がCOVID-19適応での帝切
- ・残りは産科適応に基づく方法

中等症Ⅱ

- ・COVID-19適応での帝切

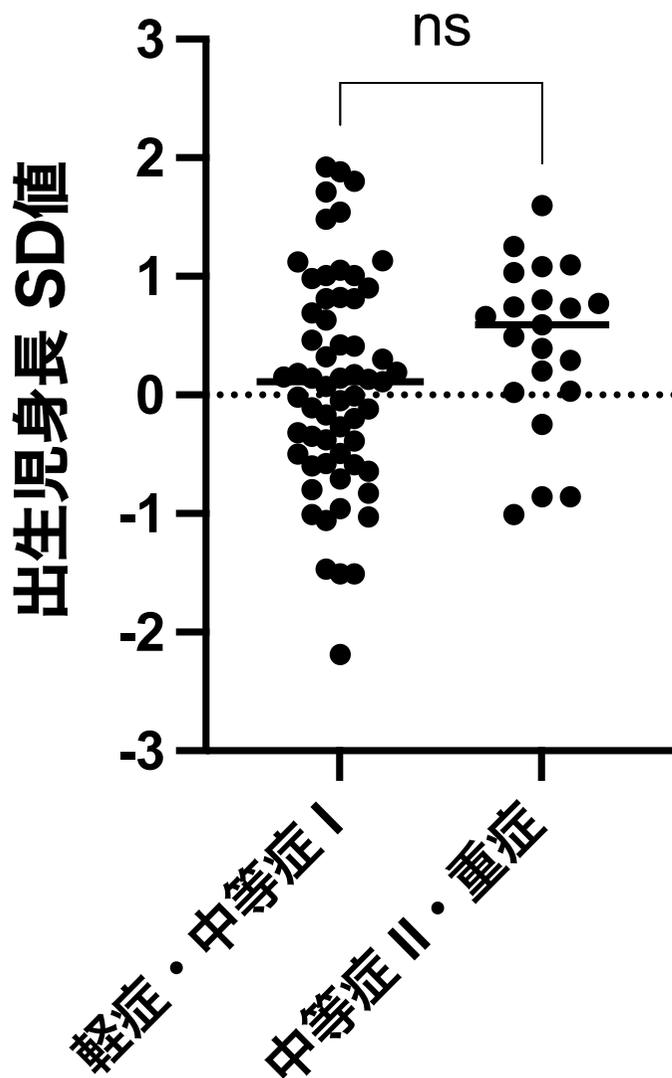
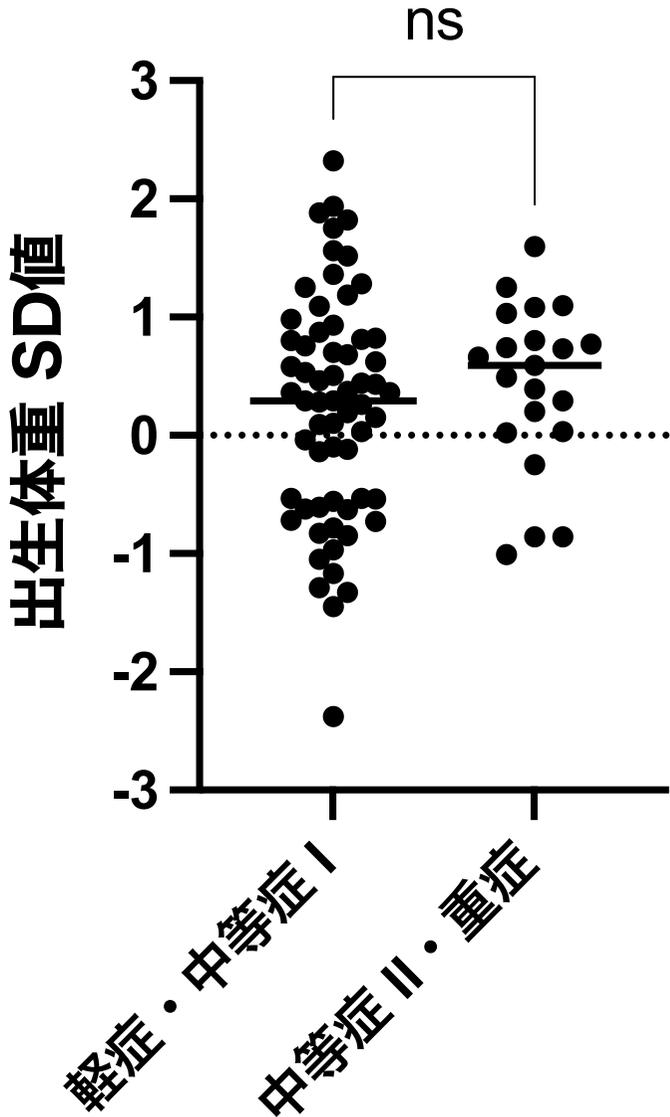
週数にかかわらず重症化例はその時点で帝切

3) COVID-19妊婦の産科異常の 発生状況について

分娩85人のCOVID-19診断後の産科異常発生

	全体 n=85 〔人数 (%)〕	軽症・中等症 I n=64 〔人数 (%)〕	中等症 II・重症 n=21 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
早産	20 (23.5)	8 (12.5)	12 (57.1)	p<0.001
切迫早産	8 (9.4)	4 (6.3)	4 (19.0)	p=0.099
妊娠糖尿病	4 (4.7)	1 (1.6)	3 (14)	p=0.045
胎児機能不全	4 (4.7)	2 (3.1)	2 (9.5)	p=0.254
妊娠高血圧症候群	3 (3.5)	1 (1.6)	2 (9.5)	p=0.150
胎児発育不全	2 (2.4)	2	0	
常位胎盤早期剥離	1 (1.2)	1	0	
CAM	1 (1.2)	0	1	
羊水過多	1 (1.2)	1	0	
流・死産	0	0	0	

出生児85人の身長と体重



小括3) COVID-19妊婦の産科異常の発生状況

中等症Ⅱ・重症となっても

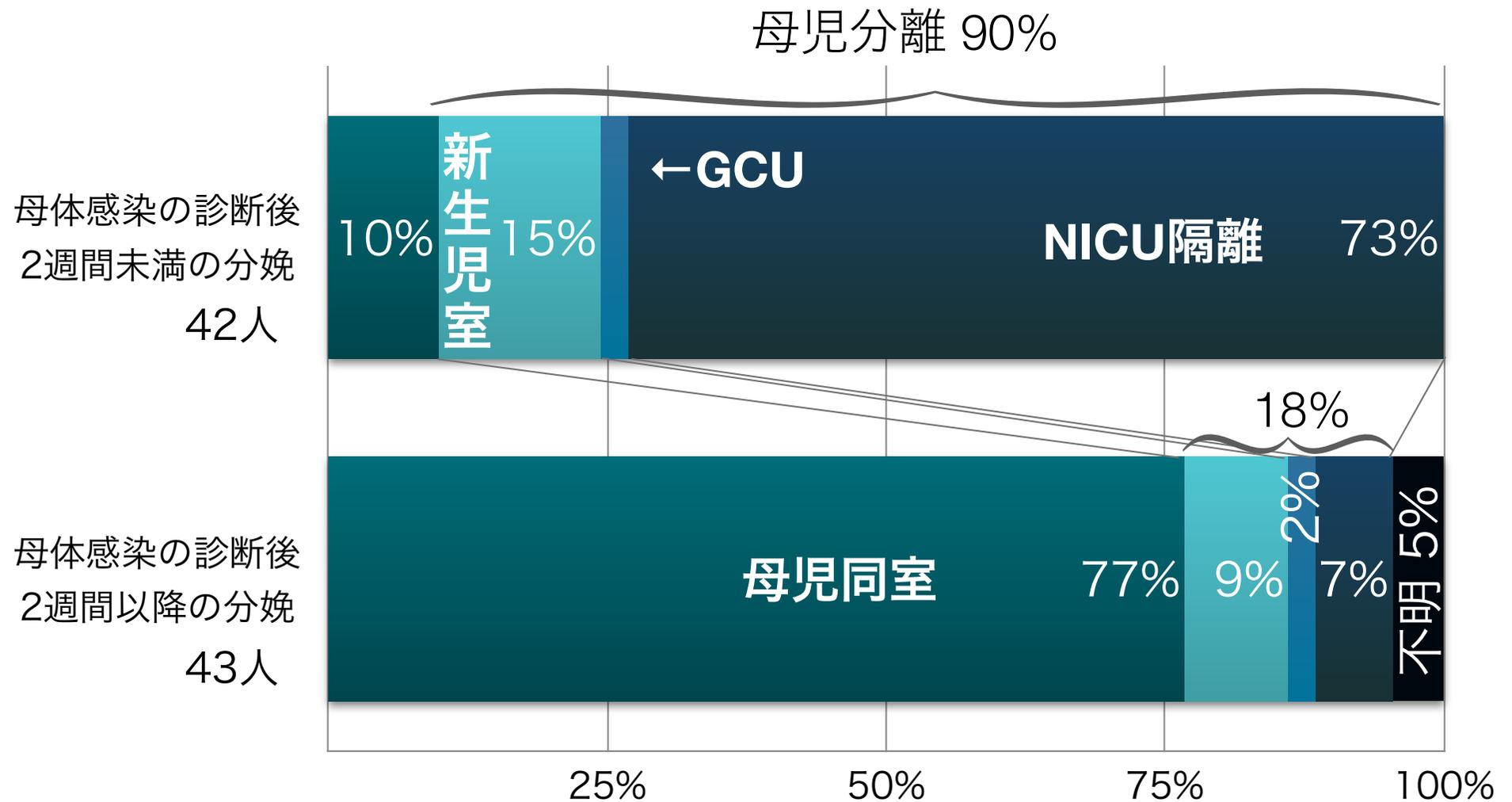
流死産、HDP、FGR/SFDは増加せず

中等症Ⅱ・重症では

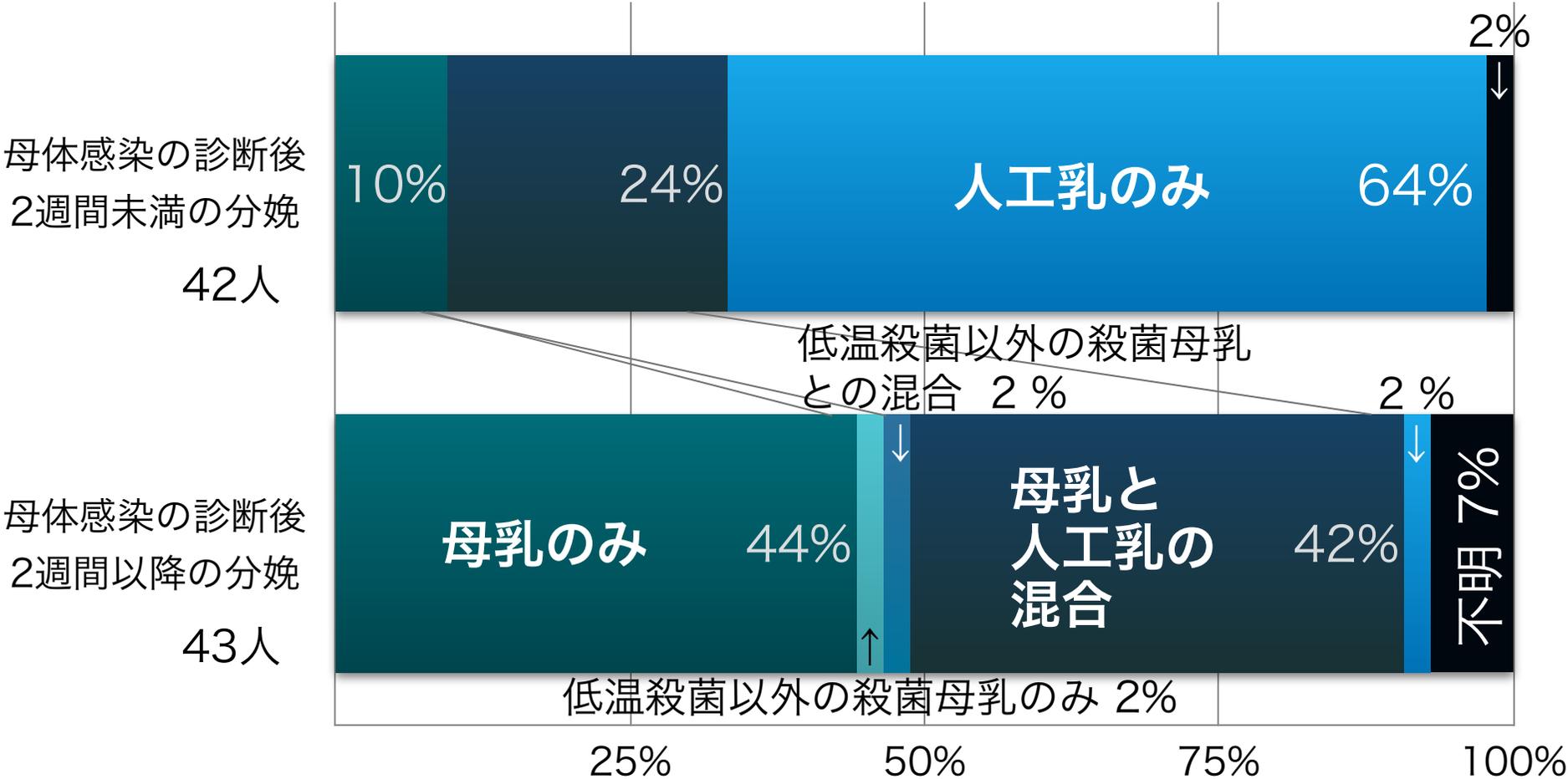
- ・ 人工早産の影響もあってか**早産**も増加
- ・ **妊娠糖尿病**も増加

4) 分娩情報が得られた85人の 児に関する情報

出生した児の管理状況（同室の状況）



出生した児の管理状況（栄養の状況）

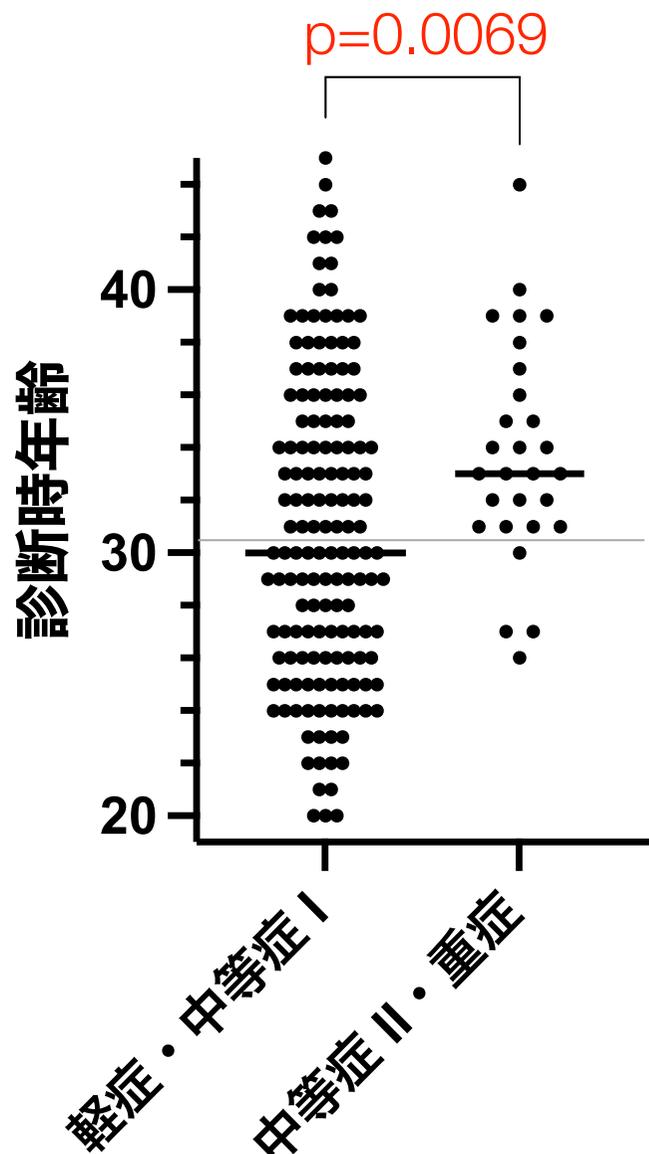


小括4) 分娩情報が得られた85人の児に関する情報

- 新生児感染は報告されず
- 死産、新生児死亡も認めず
- 感染後2週間以内の新生児の多く（90%）は母児分離
- 感染後2週間以内の新生児の多く（64%）は人工乳栄養
- 母乳栄養が、搾母乳かどうかは調査できていない

5) 中等症Ⅱ～重症と 関連する因子

診断時母体年齢と中等症Ⅱ・重症のリスク



最大 χ^2 により求めたcut off ... 31歳以上

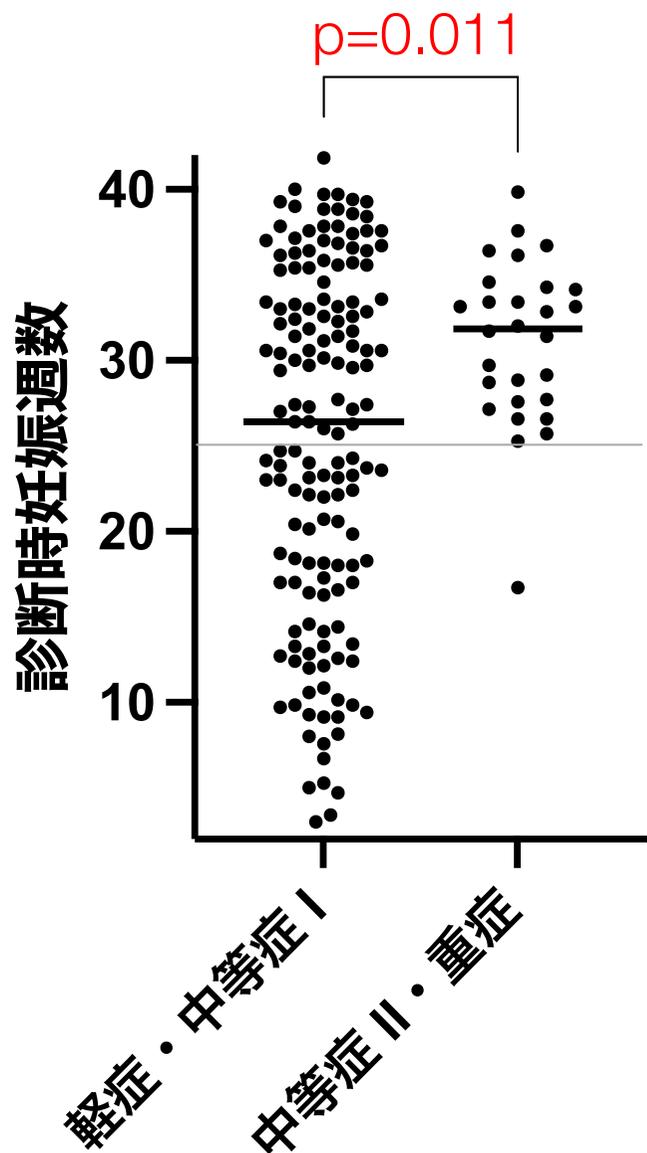
軽症・中等症Ⅰ (n=152) 74人 (48.7%)

中等症Ⅱ・重症 (n=28) 24人 (85.7%)

p=0.0003

Relative Risk 1.26 (95%CI 1.12~1.45)

診断時妊娠週数と中等症Ⅱ・重症のリスク



最大 χ^2 により求めたcut off ... **妊娠 25週以降**

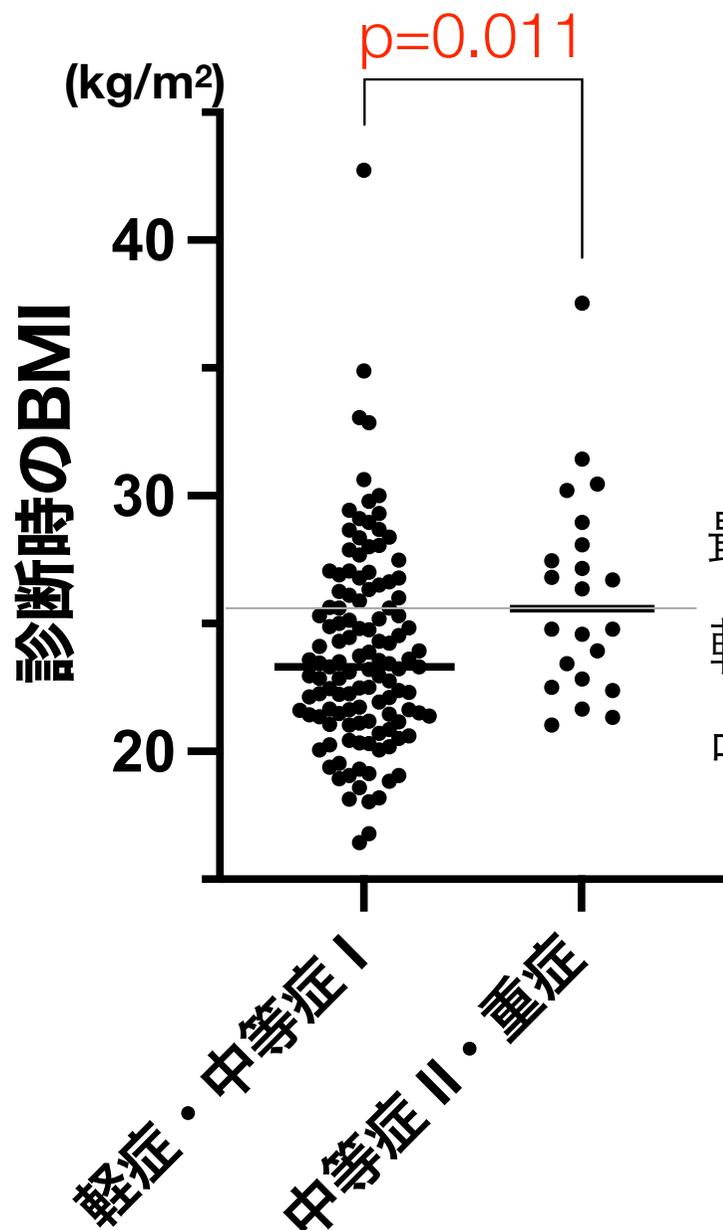
軽症・中等症Ⅰ (n=152) 80人 (52.6%)

中等症Ⅱ・重症 (n=28) 27人 (96.4%)

p<0.0001

Relative Risk 1.32 (95%CI 1.19~1.50)

診断時のBMIと中等症Ⅱ・重症のリスク



最大 χ^2 により求めたcut off ... **26.3以上**

軽症・中等症Ⅰ (n=122) 29人 (23.8%)

中等症Ⅱ・重症 (n=22) 11人 (50.0%)

p=0.019

Relative Risk 1.23 (95%CI 1.04~1.58)

診断時の既存の産科異常と中等症Ⅱ・重症のリスク

	全体 n=180 〔人数 (%)〕	軽症・中等症Ⅰ n=152 〔人数 (%)〕	中等症Ⅱ・重症 n=28 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
切迫早産	10 (5.6)	8 (5.2)	2 (7.1)	p=0.656
切迫流産	5 (2.7)	4 (2.6)	1 (4.5)	p>0.999
妊娠糖尿病	8 (4.4)	5 (3.2)	3 (10.7)	p=0.110
妊娠悪阻	5 (2.7)	4 (2.6)	1 (4.5)	p>0.999
子宮筋腫合併	3 (1.7)	3 (1.9)	0	
多胎	2 (1.1)	2 (1.3)	0	
頸管無力症	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (4.5)	
妊娠高血圧症候群	1 (0.6)	1 (0.7)	0	
羊水過多	1 (0.6)	1 (0.7)	0	
羊水過少	1 (0.6)	1 (0.7)	0	
FGR	1 (0.6)	1 (0.7)	0	
部分前置胎盤	1 (0.6)	1 (0.7)	0	

併存疾患（既往・現症）と中等症Ⅱ・重症のリスク

	全体 n=180 〔人数 (%)〕	備考	軽症・中等症Ⅰ n=152 〔人数 (%)〕	中等症Ⅱ・重症 n=28 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
呼吸器疾患	14 (7.8)	喘息/小児喘息 13、間質性肺炎	9 (5.9)	5 (17.9)	p=0.046 RR1.34 (1.02-2.23)
心血管疾患	7 (3.9)	不整脈 3、高血圧肺、高血圧、 心不全、大動脈弁狭窄術後	6 (4.0)	1 (3.6)	p>0.999
精神神経疾患	5 (2.8)	うつ双極性障害 2、ナルコレプシー、 てんかん、むずむず脚症候群	3 (2.0)	2 (7.1)	p=0.173
自己免疫疾患	4 (2.2)	ITP 2, SjS, SSc	4 (2.6)	0	p>0.999
悪性腫瘍	3 (2.1)	卵巣境界悪性腫瘍、甲状腺癌、 急性リンパ性白血病	2 (1.3)	1 (3.6)	p=0.400
耐糖能障害	2 (1.1)	糖尿病、妊娠糖尿病既往	1 (0.7)	1 (3.6)	p=0.288
甲状腺機能異常	2 (1.1)	バセドウ病 2	2 (1.3)	0	p>0.999
消化器疾患	5 (2.8)	虫垂炎 3、逆流性食道炎、 鼠径ヘルニア	4 (2.6)	1 (3.6)	p=0.575
肝胆道疾患	3 (2.1)	ウイルス肝炎 2、胆嚢炎摘出後	3 (2.0)	0	p>0.999
性感染症	4 (2.2)	梅毒 2、クラミジア 2、淋菌	2 (1.3)	2 (7.1)	p>0.115
その他	33 (18.3)	原因不明紫斑病、性感染症、 婦人科非悪性腫瘍、骨折 等	25 (16)	8 (28.6)	p=0.180

アレルギー歴、喫煙歴と中等症Ⅱ・重症のリスク

	全体 n=180 〔人数 (%)〕	軽症・中等症Ⅰ n=152 〔人数 (%)〕	中等症Ⅱ・重症 n=28 〔人数 (%)〕	Fisher's exact test
アレルギー歴	30 / 174 (17.2)	20 / 148 (13.5)	10 / 26 (38.5)	p=0.004 RR 1.33 (1.09-1.83)
喫煙歴	30 / 168 (17.9)	26 / 142 (18.3)	4 / 24 (16.7)	p>0.999

アレルギーの詳細は調査事項に含まれず

小括5) 中等症 II ・重症のリスク

- ・ 診断時母体年齢**31歳以上** 1.26倍
- ・ 診断時妊娠週数**25週以降** 1.32倍
- ・ 診断時**BMI 26.3**以上 1.23倍
- ・ **呼吸器疾患の既往歴** 1.36倍
- ・ **アレルギー歴** 1.33倍 重症化と関連

- ・ 高血圧などの心血管疾患との関連は認めず

まとめ (1)

- ◆ COVID-19妊婦レジストリには、2021年7月31日までに感染妊婦180人の登録があり、重症度別の内訳は、軽症 74%、中等症Ⅰ 11%、中等症Ⅱ 14%、重症 1.7%であった。
- ◆ 妊娠中の治療は抗凝固療法とレムデシビルが用いられていた、重症例ではステロイドが追加され、1例 抗ヒトIL6モノクローナル抗体製剤の使用例もあった。なお、施設によっては軽症例から積極的に抗凝固療法やレムデシビルを使用していた（なお、今回の解析例は全て抗体カクテル療法承認前の症例である）。
- ◆ 36週未満での感染であれば、重症化しなければ軽快後の分娩を待機し、36週以降の感染では、施設の状況で分娩法を選択していた。

軽症～中等症Ⅰでも36週以降に感染診断された場合（27人）、半数超（15人）がCOVID-19を適応とした帝王切開で出産していた。

まとめ (2)

- ◆ 感染後2週間以内の出生では母児分離、人工乳栄養が多かった。
- ◆ 中等症II・重症例では早産が増加した（早産にはCOVID-19増悪を適応とした医学的介入による帝王切開分娩を含む）。一方、産科合併症の有無は重症化と関連しなかった。
- ◆ 妊婦は年齢に関係なく妊娠全期間を通して新型コロナウイルスに感染しうるが、31歳以上、25週以降、診断時のBMI 26.3以上は重症化のリスクであった。
- ◆ 喘息など呼吸器疾患の既往やアレルギー歴は妊婦におけるCOVID-19重症化リスクであった。

謝辞

「新型コロナウイルス感染妊婦のレジストリ研究」の症例登録にご協力頂きました施設と関係の皆様には厚く心より御礼申し上げますとともに、引き続き多数の施設からの症例登録をお願いいたします。